

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LUSZTIG Emeric

Né le 6 Février 1912, à Oradea (Roumanie)

**Contribution à l'étude de la Chimiothérapie
des Méningites otogènes
à Streptococques**

Président de Thèse : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, Place de l'Odéon

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LUSZTIG Emeric

Né le 6 Février 1912, à Oradea (Roumanie)

Contribution à l'étude de la Chimiothérapie des Méningites otogènes à Streptococques

Président de Thèse : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiqu s	CUNÉO.
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET.
Clinique des maladies infectieuses.....	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale.....	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	EEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	HOVELACQUE.
dulte	MULON.
	OLIVIER.
Professeurs sans chaire.....	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Urologie.....	FEY.
Parasitologie.....	GALLIARD.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie.....	GAYET.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique.....	LACOMME.
Obstétrique.....	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-LUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Physiologie.....	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SENEQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIÈRE.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique.....	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.
Hydrologie.....	BEZANÇON Justin.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGLAVE.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LE ROUX.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAIRE.
Physique.....	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
BEAUMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCO.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

*Faible témoignage de mon
amour filial.*

AUX MIENS ET A MES AMIS

A notre président de thèse,

M. LE PROFESSEUR FERNAND LEMAITRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

CHEF DE SERVICE D'OTQ-RHINO-LARYNGOLOGIE DE
L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

Hommage très respectueux.

A M. LE DOCTEUR MAURICE LALLEMANT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HOPITAUX

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et qui nous a guidé
de ses conseils éclairés.*

*Témoignage de notre respec-
tueuse gratitude.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Ce travail est consacré à la chimiothérapie de la méningite otogène. A cause de sa fréquence et surtout à cause de l'extrême gravité qu'elle comporte, il nous a paru intéressant de reprendre dans un travail d'ensemble les avis des auteurs qui se sont occupés de la question, et d'y ajouter la conclusion que nous permet de tirer l'étude des cas que nous avons été appelé à voir au cours de nos travaux.

Le problème de la méningite otogène a donné lieu au cours de ces dernières années à une floraison de travaux d'inspirations diverses. De ces nombreuses publications, nous avons voulu dégager des conclusions qui constitueront la synthèse des méthodes plus ou moins éprouvées. En particulier nous allons nous occuper des « matières colorantes », dont nous espérons, malgré l'hostilité de nombreux auteurs, démontrer plus tard l'heureuse influence.

Ce travail, qui s'occupe avant tout des méningites otogènes diffuses à streptocoques, marquées d'une telle gravité, qu'elles nécessitent d'extrême urgence un acte thérapeutique, a deux objets : d'une part l'énumération d'expériences nombreuses et de tentatives

plus ou moins fructueuses de la chimiothérapie; d'autre part, l'étude de quelques cas traités par : « le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine » qui, par ces derniers temps, nous semble donner des résultats beaucoup plus encourageants que les médications chimiques qui l'ont précédé.

Si, aujourd'hui encore, nous ne pouvons pas être affirmatifs sur l'efficacité absolue de la chimiothérapie dans la méningite otogène, il n'en est pas moins permis d'espérer que les travaux parallèles du laboratoire et de la clinique, confirmeront son succès dans l'avenir.

HISTORIQUE

Depuis longtemps, on a cherché à seconder et à activer la défense de l'organisme au cours des méningites otogènes par l'emploi de médications chimiques diverses.

Dopter préconise l'injection intra-rachidienne de collargol, en 1906. En 1908, Paul Laurens propose l'électrargol en injection dans le rachis. Carlos Franca, en 1917, préconise le lysol au 1/100 (12-30 cm³) grâce auquel, d'ailleurs, Simon Flexner apporte des cas de guérison, surtout dans les infections à streptocoques. Puis apparaissent d'autres produits, comme le salicylate de soude, l'acide phénique. etc. —, dont les essais furent aussi peu concluants que possible. Nishmann, en 1924, fait de nombreux essais avec le chlorhydrate de vucine, jusqu'au jour où il affirme que « le traitement par la vucine doit être catégoriquement refusé dans les méningites ». Les auteurs allemands (Schnitzer), se lassent rapidement des composés à base de quinine (Optochine).

Kolmer, étudiant l'action isolée de la chimiothérapie, tant par I. V. que intra-rachidienne, arrive à la conclusion qu'il n'existe pas actuellement de subs-

tances chimiques capables de détruire les germes microbiens ; ses essais avec toute une série de composés chimiques : optochine, mercurochrome 220 soluble, violet de gentiane, rivanol, acroflavine, n'ont amené aucune guérison de méningite expérimentale. Il en conclut que le drainage chirurgical reste la base du traitement.

Linck leur dénie toute action pratique et l'explique par ce fait que les médicaments ne traversent facilement les méninges qu'autant que celles-ci sont altérées.

Egalton nie également toute l'efficacité de la chimiothérapie.

Ces échecs successifs de la méthode chimiothérapique ont découragé la plupart des auteurs français, chez lesquels nous ne trouvons que quelques essais récents.

Les détracteurs de la chimiothérapie sont également nombreux à l'étranger, en particulier dans les pays de langue allemande. Alexander, après avoir tenté les injections I. V. d'urotropine et de trypalavine, ne pouvant compter que peu de succès à leur actif, enregistre l'échec.

Voyons maintenant les défenseurs de la chimiothérapie.

L'Ecole allemande garde encore des partisans de l'urotropine et de ses dérivés (septicémine). Les travaux expérimentaux de Van Caeghen, publiés au Congrès de Hanovre en 1912, semblent démontrer l'action de ce produit en injections sous-cutanées, la

mortalité des méningites expérimentales chez les chiens et les cobayes en étant considérablement abaissée.

Maloens, de Bruxelles, rapporte des observations de méningites traitées par la septicémine par injection intra-rachidienne, à la dose de 1 à 2 ampoules de 4 cm³. Ces observations prouvent l'intensité de l'action antimicrobienne de ce médicament et son influence nettement favorable sur les réactions de défense de l'organisme dans un cas de méningite purulente à streptocoques.

En France, Moulonguet, au XLVIII^e Congrès français d'Oto-Rhino-Laryngologie en 1935, conclut que l'urotropine a été le médicament le plus utilisé et que la qualité qu'il possède de traverser les méninges inflammées justifie son emploi. Il recommande son utilisation par voie endo-veineuse de la sol. 4 % à raison de 7-8 cm³, c'est-à-dire 7 ou 8 grammes par jour, pour un adulte. En même temps, Moulonguet conclut que des nombreux autres médicaments employés par voie intra-veineuse ou injection intralombaire : comme trypaflavine, bleu de méthylène, rivanol, mercurochrome, vucine, aucun ne s'est imposé.

Il relate en même temps un cas de guérison obtenu par Caussé avec le Rubiazol (obs. n^o IV).

A l'étranger, Beck et Gundel vantent le pouvoir antimicrobien du trypaflavine, entre autres composés dérivés des matières colorantes. Expérimentalement, le liquide céphalo-rachidien acquiert grâce à ce pro-

duit un pouvoir bactéricide important : les doses injectées par voie intra-rachidienne devront être réparties si l'on veut désinfecter totalement l'espace sous-arachnoïdien d'après Beck et Gundel.

L'optochine, produit synthétique à base de quinine, injecté par voie rachidienne, donne satisfaction dans un cas à Berggren, tandis que Kolmer n'a point de succès avec le même produit.

Jony Will et Scott apportent trois cas de méningites guéries avec les injections intra-veineuses de mercurochrome 220 soluble.

Neumann, de Vienne, en 1934, continue à injecter par voie intra-veineuse la cyclothropine, utilisée par Ruttin; il essaie de lui combiner la théophililine, qui, d'après Froelich, aurait la propriété d'augmenter la perméabilité des méninges.

Le solganol a été également mis à l'essai par Neumann en injections lombaires; ses avantages ne sont pas encore démontrés, mais par contre ses inconvénients sont certains (parésie, paraplégie définitive).

Actuellement, en France, plusieurs autres, comme nous-même, ont obtenu des résultats précieux avec les colorants azoïques, notamment le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, en cas de streptocoques (Observation n° IV).

Il y a donc actuellement là toute une série de recherches qui orienteront dans une nouvelle voie le traitement de la méningite otogène à streptocoques.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Classiquement, on peut définir la méningite otogène comme étant l'infection microbienne des espaces sous-arachnoïdiens consécutive à une suppuration auriculaire, soit aiguë ou chronique.

ÉTIOLOGIE

D'après Neumann, en tête de l'infection est le streptocoque pyogène : le streptococcus mucosus caractérisé par les ravages insidieux qu'il peut provoquer, ne vient qu'ensuite. Puis on rencontre, toujours d'après Neumann, le diplococcus et les pneumocoques.

PATHOGENIE

La définition de la méningite otogène implique, par elle-même, l'existence d'une otite, soit aiguë, soit chronique. Lorsqu'il s'agit d'une otite aiguë, la méningite survient, soit par le fait qu'un examen otoscopique ne fut point fait, soit à cause de la virulence soudaine du microbe.

Dans le cas d'otite chronique, l'affection couve perpétuellement. Les lésions au niveau du toit de la caisse, ou du toit de l'antre mastoïdienne peuvent

pénétrer à travers les tissus osseux jusqu'aux méninges par les lymphatiques de l'os.

Comment une infection de l'oreille moyenne peut anatomiquement se propager aux méninges, et comment elle le fait? Reprenons brièvement les notions connues basées sur l'anatomie, l'histologie et la physiologie.

I. — La voie qui semble la plus naturelle est sans conteste la voie osseuse; une suppuration partie de l'antre, envahit les groupes cellulaires, ronge l'os et l'infection se fait de proche en proche. Des notions nouvelles permettent d'affirmer que le processus infectieux est localisé aux espaces périvasculaires, provoquant ainsi la thrombose des vaisseaux nourriciers et par conséquent la nécrose osseuse. Celle-ci s'étendra vers les méninges, empruntant le chemin le plus court (le toit de la caisse), soit par le groupe des cellules périlabyrinthiques, soit par le groupe de la pointe du rocher en relations avec l'antre par les groupes sus et sous-labyrinthiques (Baldenweck). Arrivée à la barrière puissante que forme la dure-mère, l'infection serait arrêtée s'il n'existait une constitution anatomique spéciale : c'est par les vaisseaux nourriciers de la table interne, partant du feuillet dure-mérin, qui tapisse la corticale et longeant les travées conjonctives, qui unissent l'os à la dure-mère et se continuant de l'autre côté le long des travées conjonctives, unissant les divers feuillets des enveloppes, que se fait l'infection.

II. — Une autre voie que l'on peut rapprocher de la voie osseuse, puisqu'elle doit le plus souvent se confondre avec elle, est celle constituée par les déchiscences décrites, par Mouret, où muqueuse de la caisse et méninges sont accolées dos à dos ; arrivée aux méninges, l'infection suivra la voie précédemment décrite.

III. — Voie du labyrinthe. Ce dernier peut être infecté soit au niveau des fenêtres, soit au niveau d'une fistule du canal semi-circulaire horizontal. De là, il y aura infection du liquide endo-lymphatique, qui est lui-même en rapport direct avec l'espace sous-arachnoïdien ; soit au niveau des gaines péri-acoustiques, soit par les espaces péri-vasculaires de l'artère aud. int., soit par les aqueducs du vestibule et du limaçon.

IV. — L'infection peut également se propager par voie vasculaire, dont la plus importante est la voie veineuse, ou plutôt des sinus, dont la fréquence se justifie par les rapports anatomiques eux-mêmes. En effet, les parois du sinus latéral ne sont elles-mêmes pas formées par un dédoublement de la dure-mère. Quoi d'étonnant alors que l'infection d'un thrombus directement en contact avec les méninges ne puisse en provoquer l'infection ?

Les mêmes rapports anatomiques existent, pour les branches afférentes du sinus latéral, notamment pour le sinus pétreux supérieur, logé dans le dédoublement de la tente du cervelet. Il ne faudrait pas croire, que

pour qu'il y ait thrombophlébite, une nécrose osseuse soit absolument nécessaire; la voie d'infection peut être uniquement vasculaire, lorsque les germes microbiens empruntent la voie de la veine sigmoïde antrale d'Elsword, ou prenant naissance par des ramuscules péri-antraux, peut réaliser ainsi un vrai drainage des germes septiques.

Toutefois, la méningite apparaît rarement au cours des thrombophlébites, car les veines cérébrales jouissent, du fait d'une certaine constitution anatomique, d'une protection presque infaillible.

On peut constater qu'elles parcourent tout un trajet dans les parois mêmes du sinus latéral, avant de se verser dans celui-ci. On comprend aisément que la moindre compression amène une oblitération de ces veines, barrant ainsi la voie à l'infection (Eagleton). Physiologiquement, les rapports étroits existant entre le sang veineux et les liquides arachnoïdiens, ont été prouvés par Kent et Retzius, d'où déduction : voie de propagation : *osmose*.

V. — A côté des voies normales pouvant intervenir chez tous les individus normaux, il en existe encore d'autres que Baldenweck a étudiées. La suture pétrosquameuse, où muqueuse de la caisse et méninges sont accolées par l'intermédiaire de tractus fibreux contenant les vaisseaux perforants. Persistance du canal pétro-mastoïdien, établissant ainsi une communication, entre l'oreille moyenne et la fosse cérébrale postérieure.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Il est évidemment impossible de résumer les travaux qui se poursuivent dans les laboratoires de pharmacologie expérimentale.

Ce sont surtout les dérivés de la quinine qui ont servi de base à M. Schnitzer (l'optochine, la vucine, l'eucopsine). A côté de ces dérivés de la quinine, il y a encore la tripaflavine, l'euroformine, et surtout, derniers venus et les plus intéressants de tous : Rivanol et les colorants azoïques.

Tous ces produits ont été étudiés pour la lutte contre la méningite. Deux questions surtout étaient à étudier : d'un côté la spécificité de ces différents produits vis-à-vis des différents microbes, et de l'autre côté, ce qui n'est pas le problème renversé, définir l'indication étiologique de la chimiothérapie. Comment se fait-il que des produits chimiques qui ont une action nettement antibactérielle « in vitro », ne l'aient plus dans les mêmes conditions « in vivo » ? Des doutes commencent à s'élever quant à la spécificité du microbe. On a cru jusqu'à présent que la différenciation microbienne était un fait nettement acquis en bactériologie.

Cependant, les toutes dernières expériences nous font entrevoir une possibilité quelque peu étonnante. Mais le fait persiste tout de même que les différents microbes sont plus sensibles à certains produits chimiques qu'à d'autres, comme par exemple l'optochine, qui agit sur le pneumocoque et laisse indifférent, ou presque, le streptocoque, tandis que le rubiazol et la vucine sont presque spécifiques dans l'infection à streptocoques.

Microbes et produits chimiques sont les facteurs les plus importants à étudier, mais pas les seuls. Il est certain aujourd'hui que la période à laquelle le traitement est institué joue un rôle. Pour le moment, seule la précocité de la chimiothérapie a chance de réussir.

De plus, si une application unique du médicament suffit dans les expériences du laboratoire et surtout dans la prophylaxie, nous savons aujourd'hui que la répartition du traitement est absolument nécessaire en cas de maladie.

Ceci ouvre le chapitre si vaste du dosage dans la chimiothérapie. Ce dosage s'étudie naturellement dans le verre à expérience d'abord, mais les résultats de cette expérience ne peuvent pas être appliqués à l'homme. Les différences entre ces deux résultats trouvent leur expression dans ce qu'on appelle le quotient absolu de la désinfection. Ce quotient indique qu'un produit a d'autant plus de valeur pour la désinfection des tissus chez l'homme, qu'il est plus près de l'unité, c'est-à-dire que la concentration du

produit suffisant pour tuer les microbes « in vitro » se rapproche de celle « in vivo ». Jusqu'à présent, c'est le rivanol qui a le maximum comme quotient absolu de désinfection.

En raison des nombreuses expériences de laboratoire, mais aussi en raison des faits cliniques certains, la possibilité de stériliser le tissu infecté chez l'homme, soit par la chimiothérapie générale, soit par la chimiothérapie locale, ne peut plus être visée. Comment se fait cette stérilisation ? Erlich avait imaginé la théorie de la parasitotropie et de l'organotropie. Cette théorie ne pourra plus être maintenue dans toute sa rigueur. Nous avons appris qu'un certain degré d'organotropie est une condition nécessaire pour tout produit chimiothérapique. Il faut, d'après Morgenroth, que chaque produit utilisable en chimiothérapie exerce une imprégnation antiseptique des tissus au risque d'exercer seulement une action passagère par son pouvoir parasitotrope.

En effet, les médicaments facilement résorbés et facilement éliminés, sont insuffisants pour la stérilisation locale. Ici s'arrêtent nos connaissances exactes sur le mode d'action de la chimiothérapie. Mais de nouvelles hypothèses s'ouvrent devant les expérimentateurs qui ont vu, sous l'action chimiothérapique, la transformation d'un genre de microbe en un autre, ou la transformation des formes avirulentes. Sous ce rapport, ce sont surtout les expériences faites avec « rivanol » qui sont les plus étonnantes ; elles permettent de suivre chez l'homme malade la transfor-

mation d'un streptocoque hémolytique en sa forme avirulente verdâtre, allant jusqu'à la complète « apathogénécité ». Seulement, pratiquement, on ne peut pas toujours baser trop d'espoir sur cette « apathogénie », parce que, pour des raisons encore non expliquées, les microbes peuvent brusquement reprendre leur entière virulence.

La question qui se pose maintenant est celle-ci : par quelle voie doit-on rechercher la stérilisation ? La réponse unanime des auteurs : l'imprégnation chimiothérapique de fond se fera par voie intra-veineuse.

L'injection médicamenteuse intra-rachidienne sera rejetée. Aussi paradoxal que cela puisse paraître à première vue, elle ne peut avoir qu'une très minime action curative directe dans la méningite. En effet, il est certain qu'un médicament injecté par voie lombaire, diffuse mal vers le cerveau, et qu'il ne peut atteindre efficacement les méninges de la région pétreuse. De plus, ce mode d'administration n'est pas sans danger. Enfin, il est avéré qu'en raison de la grande perméabilité des méninges de dedans en dehors, une substance injectée dans le cul-de-sac lombaire est immédiatement reprise par la circulation générale et atteint de nouveau l'espace sous-arachnoïdien en traversant le plexus choroïdien et surtout les méninges au niveau des zones d'inflammation maximum. C'est la raison pour laquelle Jenkies et Maloens n'acceptent l'injection intra-rachidienne que comme traitement d'attaque susceptible d'augmenter

par irritation chimique la perméabilité méningée du dehors en dedans.

Il y a deux ans, Donagh a commencé ces expériences avec du chlorhydrate de 4 sulfamido 2-4 diamino-asobenzène. Les conclusions de ses expériences sont très encourageantes.

Ce produit n'est pas toxique, c'est ainsi que l'on administre « per os », par kg. d'animal, sans déterminer d'accidents :

Souris	500 milligrammes
Lapin	500 —
Chat	200 —

Par voie sous-cutanée, on peut injecter à la souris de 20 gr. 2 cc. de la solution à 0,25 %. A l'état de suspension, on peut aussi injecter le produit à 4 % sous la peau de ce même animal, sans observer de nécrose ou sans que survienne une réaction générale.

Le lapin supporte, sous-cutanée et intra-veineuse, 10 cc. de la solution 0,25 % par kg.

Les colorants azoïques sont éliminés en partie par l'urine, à laquelle ils donnent, une demi-heure après l'administration « per os », une coloration rouge, jaunâtre.

Injecté par voie intra-veineuse à la dose de 10 milligrammes par kg. chez le chat et le lapin, il n'agit ni sur la pression sanguine, ni sur le fonctionnement du cœur.

Chimiothérapiquement, le colorant azoïque a une action élective sur les streptocoques.

Le meilleur procédé permettant de préciser l'action

du colorant azoïque consiste à opérer des prélèvements sur le liquide contenu dans la cavité abdominale des animaux injectés. Sur les sujets non traités, on constate une teneur énorme en cocci, 24 h. après l'injection. En outre, on trouve de nombreux leucocytes fortement détériorés et des monocytes. Chez les animaux traités, au contraire, on trouve, 24 heures après l'injection intra-péritonéale, encore quelques leucocytes à côté de monocytes agrandis, mais pas de cocci, même intercellulaires; 48 heures après l'injection, on trouve chez ces animaux surtout des lymphocytes et quelques grands monocytes dans les vacuoles correspondant aux processus phagocytaires dont ils ont été le siège.

On ignore encore, écrit Donagh, si le dérivé de la chrysoïdine agit dans les tissus directement ou indirectement sur le germe. Fait remarquable, il ne montre pas d'action spéciale *in vitro*, ni sur le streptocoque, ni sur le staphylocoque; comme tout agent chimiothérapique, il agit seulement dans l'organisme vivant.

C'est l'avis aussi de Schranzle et Levaditi qui concluent que l'action du médicament sur l'agent de la maladie n'a pas lieu directement, mais à coup sûr par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial.

Voici d'ailleurs les conclusions des travaux de Levaditi et Vaisman :

L'activité curative des colorants azoïques est unanimement spécifique. Cette spécificité ressort du fait suivant, fréquemment observé au cours de nos essais:

des souris traitées par le dérivé azoïque et inoculées de streptocoque, surmontent l'infection streptococcique, mais peuvent succomber à une septicémie paratyphique spontanée.

Etant donné que le colorant azoïque ne paraît pas jouir de propriétés virulicides appréciables in vitro, force nous est de conclure que le médicament agit par l'intermédiaire de l'organisme et non pas comme antiseptique direct. De quelle manière, nous ne savons encore l'affirmer. Nos essais montrent, toutefois, que le sang d'une souris imprégnée in vivo de ce médicament ne confère pas l'état réfractaire à d'autres sujets neufs. Par ailleurs, le foie ne transforme pas, dans le tube à essai, le rubiazol en un dérivé bactéricide. Il nous a semblé cependant que l'action thérapeutique est nettement inférieure lorsqu'on injecte les animaux avec des streptocoques « vitalisés » et déjà encapsulés (tels qu'on les recueille dans le péritoine des souris ayant succombé à la maladie), que si l'inoculation est effectuée avec les cocci en chaînettes non encapsulée des cultures. On sait le rôle important de l'encapsulation dans la virulence des bactéries en général, et des streptocoques en particulier, la capsule rendant le germe inapte à être phagocyté. Il se peut donc que le dérivé azoïque agisse thérapeutiquement en empêchant la capsulation, en facilitant la phagocytose et en aidant l'organisme à se défendre.

Le sort définitif de la thérapeutique par les composés azoïques dépendra, ainsi, du potentiel défensif

de cet organisme même. Si ce potentiel est déficient ab ovo son efficacité curative sera elle-même déficiente. L'infection mortelle aiguë sera transformée en infection latente, jusqu'au jour où le germe temporairement emprisonné par les phagocytes, réussira à s'en libérer, à s'encapsuler et à pulluler à son aise. La stérilisation totale ne sera obtenue que si le potentiel de résistance organique et l'action capsulo-génétique du médicament, réunis, se trouvent portés au maximum.

INDICATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE

Dans tous les cas de méningite purulente généralisée otitique, il y a lieu d'intervenir. Cette intervention comprendra :

I. — La suppression de la cause (traitement chirurgical).

II. — L'utilisation des médications spécifiques anti-infectieuses et antitoxiques générales et spéciales. C'est surtout à ce dernier point que cet ouvrage est consacré.

Avec Moulonguet, on peut ainsi établir la règle d'application de la chimiothérapie : S'il s'agit d'une méningite otogène septique avec constatation à l'examen direct de germes microbiens dans le liquide céphalo-rachidien.

TECHNIQUE ET MODE D'EMPLOI DU COLORANT AZOIQUE

Ce médicament ne présentant aucune contre-indication trouve son emploi justifié dans toutes les formes des méningites otogènes à streptocoques, et son indication majeure dans les méningites cloisonnées où la sérothérapie intra-rachidienne reste quasi-impuisante.

Les colorants azoïques comme le chlorhydrate sulfamido-chrysoïdine et le carboxy-sulfamido-chrysoïdine peuvent être administrés en même temps que le sérum spécifique antistreptococcique de Vincent, malgré les avis de différents auteurs à qui il semble que les produits chimiques ont un effet neutralisant, sur les anticorps apportés par le sérum. Nos observations et celles d'autres auteurs démontrent que les dérivés azoïques, non seulement n'empêchent pas l'effet curatif du sérum spécifique, mais renforcent celui-ci en retardant le processus d'encapsulation du streptocoque comme le démontrent les expériences du laboratoire de MM. Levaditi et Vaisman. Et nous savons aujourd'hui que les formes encapsulées du streptocoque augmentent la gravité de l'infection par leur résistance à la phagocytose, seule arme défensive de notre organisme envers le microbe envahisseur.

La technique d'administration du médicament peut se résumer en quelques mots : agir vite et sans arrêt et pendant un temps suffisant.

Il faut instituer la chimiothérapie aussi précocement que possible dès la réponse du laboratoire et même, le plus souvent, avant cette réponse si les signes cliniques sont suffisamment nets. En effet, le résultat de l'examen bactériologique est souvent tardif, demandant parfois plusieurs jours et, si l'on attend, on diminue notablement la possibilité de guérison. Le streptocoque est un microbe qui agit vite et se développe dans l'organisme avec une rapidité foudroyante.

De plus, il est indispensable de continuer l'emploi

du médicament, non seulement pendant la durée des signes, mais encore pendant quelques jours, au besoin après défervescence totale. On cessera le traitement en se basant sur l'amélioration de l'état général, la disparition des signes d'infection et la descente de la température à la normale.

Voie d'introduction.

La voie préférée, surtout chez l'enfant, reste la voie buccale, en comprimés. On explique cette préférence par la difficulté qu'on met à dissoudre les dérivés azoïques.

On peut encore l'administrer sous forme de lavement. Mais alors il faut dissoudre les comprimés dans de l'eau bouillante. Ce mode d'administration trouvera son indication chez les tout petits.

Dans ces derniers temps, on trouve ce médicament sous forme de suppositoire à 0,25 cg. Son administration n'est pas encore répandue.

On peut également administrer le dérivé azoïque par voie sous-cutanée ou intra-veineuse. Mais ces voies ne sont pas pratiques chez les enfants à cause du peu de solubilité du colorant azoïque.

Dosage.

On administre 8 comprimés à 0 gr. 25 par jour à un enfant de 7-8 ans, ou 3 à 4 comprimés de 0 gr. 25 à un enfant de 3-4 ans.

Inconvénients.

1° Les troubles digestifs, surtout diarrhée.

2° La coloration des téguments qui est d'ailleurs inconstante.

Les urines, après l'administration du dérivé azoïque, se colorent en rouge, ou rouge jaunâtre. D'après Franchel et d'autres auteurs, le liquide céphalo-rachidien ne se colore pas, mais nous avons un cas où le liquide céphalo-rachidien, 24 heures après l'administration du médicament, présentait la coloration rouge jaunâtre. Il est encore des recherches à faire dans ce domaine, pour démontrer avec certitude le passage du dérivé azoïque dans le liquide céphalo-rachidien ou le contraire.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Observation personnelle due à l'obligeance du docteur Lallemand).

L'enfant M... F., âgée de 7 ans, entre dans le service le 16 janvier. Elle se plaint de ses deux oreilles depuis la veille, la température est à $38^{\circ}4$. L'état général paraît altéré. On réveille une douleur très vive à la pression de la mastoïde droite, rien à gauche.

L'examen otoscopique montre un tympan rouge bombant des deux côtés; il est paracentésé, du pus mêlé de sang s'écoule à droite et à gauche.

La température tombe à 38° le lendemain, pour remonter progressivement et atteindre $39^{\circ}3$ le 20 janvier. L'état général s'altère de plus en plus, l'enfant est agressive, la réaction mastoïdienne reste très marquée à droite, malgré un bon drainage par la paracentèse. On décide d'intervenir.

20 janvier 1936. — Mastoïdectomie droite.

Incision classique; lésions très importantes de toute la mastoïde, mais lésions surtout postérieures. On fait

une incision postérieure; le sinus est découvert, il est sain en apparence, la pointe est complètement abaissée, les méninges ne sont pas découvertes. Mèche iodoformée. 3 crins.

21 janvier. — La température monte à 40°4, l'état général est inquiétant. On remarque un léger œdème de la paupière supérieure droite; il semble qu'il existe un léger empâttement dans l'angle interne de l'œil. On pense à une éthmoïdite qu'on traite par le propidon. On fait une radiographie qui ne montre aucune lésion du sinus.

L'examen oculaire fait par M. Camps reste négatif, le fond d'œil est normal.

24 janvier. — L'œdème de la paupière régresse et tout rentre dans l'ordre.

25 janvier. — La température est à 40°, l'enfant est subcomateux. On révise la cavité mastoïdienne droite, et en même temps on décèle une légère réaction mastoïdienne gauche.

L'examen médical fait par M. Isaac Georges à ce moment ne décèle rien de spécial. L'enfant n'est pas raide, ne vomit pas. On fait cependant une ponction lombaire, une hémoculture et un examen d'urine.

A l'examen direct du L. C. R., on trouve du streptocoque. On ensemence le liquide. On intervient d'urgence l'après-midi, dès le résultat connu; à ce moment, il existe une ébauche de réaction méningée.

25 janvier. — Mastoïdectomie classique, gauche. Lésion très importante de toute la mastoïde; la pointe est complètement abaissée, le sinus est largement dé-

couvert. On découvre les méninges au toit de l'antre. Il existe de l'ostéite de ce côté. La méninge est fongueuse. On fait un évidement pétro-mastoïdien gauche.

Revision de la cavité mastoïdienne droite. Mise à nu des méninges qui sont saines en apparence.

On administre immédiatement 8 comprimés de Rubiazol à 0 gr. 25 par voie buccale.

26 janvier. -- L'hémoculture est positive. L'agent microbien est le streptocoque. L'ensemencement du L. C. R. donne le même résultat : streptocoques intracellulaires. L'état général de la malade ne s'améliore pas. Température 40°6. Le même traitement continue.

27 janvier. — La température tombe à 38°6, sans amélioration apparente de l'état général. L'enfant est toujours très raide. On fait une seconde P. L. Rien à l'examen direct, mais lesensemencements sont positifs, les streptocoques sont maintenant extra-cellulaires. Le même traitement continue.

Du 27 janvier au 5 février l'état de la malade s'améliore de jour en jour ; la raideur diminue ; la température reste à 38°4. On fait une troisième P. L. Lesensemencements sont négatifs. On compte 80 éléments.

On remarque pendant les quinze jours qui suivent une élévation constante de la température, tous les quatre jours, sans qu'on arrive à déceler une modification clinique quelconque chez la malade.

13 février. — Une dernière P. L. Lesensemencements sont négatifs. On compte 20 éléments.

15 février. — La malade est apyrétique et le restera jusqu'à sa sortie de l'hôpital, le 1^{er} mars. L'état général est excellent.

Il est à remarquer qu'elle a conservé une audition parfaite du côté évidé.

Pendant tout son séjour dans le service, elle a reçu 8 comprimés de Rubiazol à 0 gr. 25 par jour, jusqu'au moment où elle était apyrétique. A partir de cette date, on a diminué progressivement la dose pour la sevrer à sa sortie.

OBSERVATION II

(Observation personnelle due à l'obligeance du docteur Lallemand).

L'enfant S... J... est amenée le 4 janvier 1936 à l'hôpital Bretonneau à 23 heures, envoyée par son médecin, pour méningite.

L'enfant est en coma presque complet; la raideur est intense; il existe des troubles sphinctériens. On provoque un gémissement à la pression de la mastoïde droite.

On apprend par la famille que l'enfant a été traitée à la consultation d'O. R. L. de l'hôpital Bretonneau, pour une otite; depuis huit jours, l'oreille ne coule plus; l'enfant est apyrétique et ne se plaint pas. Brusquement, depuis deux jours, la température s'élève et les troubles méningés font leur apparition.

Une P. L. est faite par l'interne de garde à son en-

trée. Elle montre un liquide purulent. Dans l'impossibilité de faire un examen de laboratoire, on lui fait immédiatement 30 cc. de sérum antiméningococcique intra-rachidien.

L'examen auriculaire fait une heure après montre le tympan rosé, infiltré, complètement cicatrisé, ne bombant pas; la réaction mastoïdienne étant nette, on décide d'intervenir.

4 janvier. — *Mastoïdectomie gauche.* — Incision classique. Sinus très superficiel et découvert au premier coup de gouge. Antre largement ouvert; lésion importante de la trame intersinuso-méningée. Sinus découvert sur 2 cm. Périphlébite très importante. A la fin de l'intervention, il est ouvert et méché. Mèche iodoformée, on laisse ouvert.

On fait immédiatement 80 cc. de sérum de Vincent et on administre 8 comprimés de Rubiazol à 0 gr. 25.

5 janvier. — L'état de la malade est inchangé dans la matinée; vers le soir, elle sort brusquement du coma, reconnaît son entourage. La température est à 39°6. Les troubles sphinctériens persistent.

P. L. montre la présence de polynucléaires altérés, pas de germe visible. Un ensemencement est fait.

6 janvier. — L'état général s'améliore; il n'existe plus de troubles sphinctériens. L'ensemencement du L. C. R. montre une culture pure de streptocoques.

Un examen oculaire est pratiqué par le docteur Hartmann. On note des veines un peu dilatées des deux côtés, avec myosis, cependant à droite.

Le même traitement est continué.

7 janvier. — Une seconde P. L. est pratiquée ; le liquide est légèrement teinté de la couleur du rubiazol. Il est encore légèrement trouble. On compte 80 éléments, pas de germe visible. L'ensemencement est négatif.

L'état général s'améliore de jour en jour et l'enfant est apyrétique le 13 janvier. Une troisième P. L. faite à ce moment montre l'amélioration de la formule cytologique du L. C. R., soit 40 éléments.

18 janvier. — Brusquement, la température remonte à 39°4, dûe à un abcès de l'aine gauche. Germe : streptocoque. En même temps, on fait une dernière P. L. : liquide parfaitement clair. On compte 30 éléments. La température tombe le lendemain.

19 à 27 janvier. — L'enfant se porte parfaitement bien. La température oscille : 38-39°. Elle ne se plaint de rien.

30 janvier. — L'enfant ressent des douleurs dans son oreille droite. A l'examen, on trouve un tympan rouge, bombant. On fait une paracenthèse qui donne du pus franc, bien lié. La température continue à osciller entre 38-39°5. La réaction mastoïdienne étant intense dans les jours suivants, on décide d'intervenir.

3 février. — *Mastoïdectomie droite.* — Mastoïde très pneumatique; pas de pus, mais des fongosités très abondantes. Lésions très importantes de périphlébite ; le sinus est découvert au premier coup de gouge, étant procident. Antre très profonde, large-

ment ouverte. Méninges haut situées découvertes. Lésion de la pointe qui est complètement abaissée.

L'examen du pus montre la présence de streptocoques.

Suites opératoires normales.

3-27 février. — Aucun signe de réaction méningée. La malade, dans un très bon état général et apyrétique, quitte l'hôpital, guérie, le 27 février 1936.

Le traitement a été pendant les 3 premières semaines : 8 comprimés de rubiazol à 0 gr. 25 par la bouche, associés à 80 cc. de sérum de Vincent. Le rubiazol a été continué jusqu'à la fin de son séjour à l'hôpital.

OBSERVATION III

(Observation personnelle, due à l'obligeance du docteur Lallement).

G. M..., âgé de 7 ans.

L'enfant est amené le 29 avril 1936 à l'hôpital Bretonneau, envoyé par son médecin, pour méningite.

L'enfant se plaint de la tête. Etat général très altéré. Il respire difficilement et il vomit. On apprend qu'il était traité pour une otite il y a un mois. Depuis quelques jours, l'enfant présente de la température et, brusquement, il fait la réaction méningée et la température s'élève à 40°2. L'examen auriculaire fait à ce moment montre un tympan rosé, infiltré, et un écoulement de pus. La réaction mastoïdienne étant

nette autant que les signes méningés : raideur, vomissements, etc..., on décide l'intervention, et on pratique une P. L. : liquide purulent. On administre 30 cc. de sérum anti-méningogoccique intra-rachidien.

29 avril. — *Mastoïdectomie gauche.* — Incision classique. Sinus très superficiel, découvert au premier coup de gouge. Périphlébite très importante. A la fin de l'intervention, il est ouvert et méché. Mèche iodoformée et on laisse ouvert. On administre 8 comprimés de chlorhydrate sulfamido-chrysoïdien à 0 gr. 25 et 80 cc. de sérum de Vincent.

P. L. : très abondante réaction leucocytaire. Abondants diplocoques. Chaînettes de cocci, gram positive, dont il est difficile de dire s'il s'agit de streptocoques ou de pneumocoques.

30 avril. — L'état du malade est inchangé durant la matinée, mais vers le soir il se trouve mieux, reconnaît son entourage. Température : 39°.

P. L. : abondants germes polymorphes, comme aspect strepto. Ensemencement. Culture : peu de streptocoques.

Le même traitement continue.

1^{re} mai. — L'état général s'améliore. L'examen oculaire montre les veines un peu dilatées + myosis. Le même traitement continue. Temp. = 38°.

2 mai. — L'état est stationnaire. Température 38°2.

3 mai. — Une troisième P. L. : liquide peu trouble. Réaction leucocytaire très faible. Polys et phagocytes. Pas de germes visibles.

4 mai. — Température : 37°8. L'état du malade s'améliore nettement. Le même traitement continue.

Du 4 jusqu'au 10 mai, l'enfant se porte parfaitement bien. La température est descendue à 37°2.

11 mai. — La température est descendue à 36°8.

Le traitement consiste jusqu'à ce jour en 8 comprimés de chlorhydrate sulfamido-chrysoïdine à 0 gr. 25 + 80 cc. de sérum de Vincent. Le sérum cessera d'être donné. On ne continue que le rubiazol.

Pour le moment, le malade se porte très bien. Le traitement va être continué durant son séjour à l'hôpital.

OBSERVATION IV

Caussé, Loiseau et Gisselbach (*Annales d'Oto-rhino-laryngologie*, n° février 1936).

M. G... M..., âgé de 46 ans, entre le 13 mai 1935 dans le service du Dr Grivet à Saint-Antoine. Depuis quatre jours, il est atteint de courbature fébrile grippale.

Le 22 mai au soir, apparaît une otalgie générale et dans le courant de la nuit, spontanément, l'oreille se met à saigner abondamment puisque trois cotons sont successivement souillés de sang. La douleur auriculaire est un peu calmée.

A l'entrée à l'hôpital, le malade a 39°8 ; il est très abattu ; le conduit auriculaire du côté gauche est rempli de sang après un nettoyage fort douloureux. On le voit rempli de grosses phlyctènes hémorragiques qui

masquent presque complètement le tympan. Au fond du conduit, une gouttelette est animée de pulsations. Diagnostic : otite phlycténulaire avec perforation spontanée. Pas de réaction mastoïdienne. O. D. normale. Désinfection rhino-pharyngée. Bains de sérum dans l'oreille gauche.

24-25 *mai*. — La température tombe entre 37 et 38°. Le malade ne souffre pas. Sommeil normal. Les phlyctènes s'affaissent. L'écoulement purulent est modéré.

26 *mai*. — La température remonte à 39° ; apparition d'une otalgie droite.

27 *mai*. — Malade très abattu. Température 40°8. Dans l'oreille droite, apparition des phlyctènes hémorragiques, saignant spontanément. Le tableau est le même que celui présenté par O. G. quelques jours auparavant. Pas de douleur mastoïdienne. Du côté gauche, le conduit est entièrement libéré, l'écoulement est insignifiant. Le tympan ne bombe pas, sa coloration est presque normale. La perforation est minuscule. Même thérapeutique que précédemment.

Du 28 *mai* au 1^{er} *juin*. — Localement, la situation s'améliore rapidement. L'écoulement sanglant à droite, purulent à gauche, se tarit. Le malade ne souffre pas. Il n'y a aucune réaction mastoïdienne.

Du point de vue général au contraire, la situation s'aggrave, la température oscille entre 39 et 40° ; le malade est de plus en plus prostré ; il est subictérique ; le foie déborde les fausses côtes ; albuminurie, quelques râles crépitants à l'auscultation.

2 *juin*. — Etat général très grave : le malade est

dans un état de torpeur voisin du coma. Température: 39°. Apparition des premiers signes méningés. Céphalée, raideur de la nuque, Kernig.

3 juin. — Le matin, la température tombe à 37°3 ; les signes méningés se précisent. Subcoma, apparition d'une crise Bravais-Jacksonnienne à début brachial droit. Dans l'après-midi, de nouvelles crises épileptiformes se produisent, la première encore localisée du côté droit, la seconde généralisée. Température : 40°3.

P. L. : tension (couché) 65, pas de blocage ni d'un côté ni de l'autre, liquide louche : albumine 1 gr. Eléments cellulaires : 92 ; prédominance lymphocytaire.

A l'examen direct : cocci courtes chaînettes.

Culture : streptocoques hémolytiques.

Hémoculture ne donne pas de résultat valable, ayant été souillée. Injection de septicémie I. V.

Le 4 juin. — Le malade est dans un état de demitorpeur. Il obéit néanmoins à certains ordres. Température : 40°4. Pouls 110-120. Raideur de la nuque considérable. Kernig relativement moins accentué.

Les reflexes tendineux sont égaux des deux côtés et plutôt faibles.

Reflexe plantaire en flexion intense. Mais un examen antérieur a montré à droite du Babinski.

Réflexes crémastériens persistent.

Hypotonie considérable de toute la moitié droite du corps. Les membres soulevés retombent lourdement sur le plan du lit. Dans la flexion passive de l'avant-bras sur le bras et de la jambe sur la cuisse du côté

droit, l'hypotonie est très manifeste. De l'autre côté, rien de semblable.

Le malade ne remue que le côté gauche du corps, bien que parfois il esquisse des mouvements à droite prouvant que ce côté n'est pas paralysé. Pas de réponse aux commandements. .

Déviation conjuguée de la tête et surtout des yeux vers la gauche, mais mobilité du regard conservée dans tous les sens. Pas de nystagmus. Pas de paralysie oculo-motrice. Pas de P. F. Pupilles égales, régulières, en myosis très léger.

P. L. dans la soirée : tension 45. Pas de blocage. Liquide louche. Albumine 1 gr. 10 ; il contient de nombreux polynucléaires non altérés.

Examen direct : cocci en chaînettes. Culture streptocoques hémolytiques.

Formule sanguine :

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	7.200
Hémoglobine	80 %
Poly. neutres	85 %
Lymphocytes	3 %
Moyens monos	8 %
Grands monos	4 %

Le malade qui avait reçu le matin une injection I. V. de septicémie est mis au traitement par le rubiazol qui sera seul poursuivi. Il reçoit ce jour 20 cc, le matin, de rubiazol intra-veineux et en outre 6 comprimés de 0 gr. 25 par la bouche.

5 juin. — Amélioration considérable. La tempéra-

ture fait brusquement une chute à 38° (matin et soir). Le malade sort de sa torpeur. Même traitement que la veille.

6 juin. — La température descend à 37°7 le matin, 37°3 le soir. Même médication.

7 juin. — Température : 37°7, 37°4.

Ponction lombaire : tension 35 sans blocage.

Albumine : 0 gr. 50. Élément cellulaire 13. Polynucléaires non altérés. Pas de germe ni à l'examen direct ni à la culture. Même traitement.

8 juin. — Malade parfaitement conscient ne se plaignant de rien. Température : 37°, 38°.

Raideur de la nuque toujours très marquée.

Reflexes tendineux peu accentués.

Reflexe plantaire en flexion.

Disparition de la déviation conjugquée. Hypotonie toujours marquée dans le membre supérieur et inférieur droit.

Pupilles normales et réagissant bien.

Nystagmus dans l'abduction extrême vers la droite. Vers la gauche, rien. Epreuve calorique à gauche. Nystagmus intense immédiat, prolongé, sans vertige particulier. Epreuve calorique à droite, nystagmus moins intense.

9-10 juin. — L'amélioration persiste. Traitement : 20 cc. de rubiazol intra-veineux, 6 comprimés à 0 gr. 25.

11 juin. — Excellent état général malgré l'amaigrissement notable. Kernig et raideur de la nuque toujours très marqués. Outre le nystagmus droit, appari-

tion de quelques secousses nerveuses dans l'extrême abduction gauche.

P. L. (couché) : tension 1/10. Compression bilatérale : 50, G = 45, D = 43. Liquide coule avec une extrême lenteur. Albumine : 0,60. 25 lymphocytes. Pas de polys. Pas de microbe, ni à l'examen direct ni à la culture.

Formule sanguine :

Globules rouges	3.630.000
Globules blancs	7.200
Hémoglobine	75 %
Poly. neutre	75 %
Poly. éosinophiles	1 %
Lymphocytes	2 %
Moyen mono	20 %
Grand mono	2 %

12-13-14 juin. — L'amélioration se maintient. On supprime le rubiazol I. V. Les 6 comprimés à 0 gr. 25 de rubiazol continuent à être donnés.

15 juin. — Très bon état général. Céphalée. Vertiges. Raideur de la nuque, Kernig en diminution. Nystagmus identique. P. L. : tension 45, sans blocage. Du côté gauche, la descente du manomètre se fait un peu moins vite qu'à droite. Albumine : 0 gr. 30. Lymphocytes : 25.

La température se maintient à 37°. Etat général excellent. Seuls subsistent un peu de raideur de la nuque et du Kernig.

17 juin. — On cesse toute médication.

20 juin. — P. L. Tension 50. Albumine : 1 gr. 39 éléments poly et lymphocytes. Culture négative.

Formule sanguine :

Globules rouges	3.450.000
Globules blancs	70 %
Hémoglobine	70 %
Poly. neutres	71 %
Poly. basophiles	0 %
Poly. éosinophiles	0 %
Moyens mono	14 %
Grands mono	5 %

Du 20 juin au 2 juillet. — Amélioration progressive de l'état général. Bon appétit. Sommeil normal. Température oscillant entre 37° et 37°8. Parfois crise de céphalée occipitale. Il existe une surdité bilatérale plus accentuée aux sons aigus. Aucun signe neurologique, pas de nystagmus.

Le malade qui se plaint d'avoir la vue trouble depuis sa maladie est examiné. La réponse est :

2 juillet 1935. — Thrombo-phlébite des deux veines de la rétine, avec grosse hémorragie rétinienne probablement d'origine infectieuse. Acuité 6/10. Pas de stase (D^r Prelat). Il ne semble pas que cette thrombo-phlébite date de ces tout derniers jours.

Le malade a été remis au rubiazol par voie buccale (10 comprimés de 0 gr. 25 par jour). Bon état général. Aucune température. Le malade ne se plaint que des troubles visuels. L'aspect du fond d'œil est inchangé.

Wassermann négatif.

P. L. (2 juillet) : Albumine 0 gr. 70. 31 éléments.
Hémo négative.

A partir de cette date, le malade sort de l'hôpital.
Il reprend son travail en septembre. Son état général
reste excellent.

CONCLUSIONS

I. — Passant en revue toute la médication chimique préconisée par les auteurs dans les méningites otogènes à streptocoques, durant ces vingt dernières années, à notre regret nous sommes obligés de conclure que ces médications n'ont pas apporté le résultat qu'on attendait d'elles.

II. — Le « colorant azoïque », d'après les observations que nous publions, présente incontestablement un mérite, c'est d'avoir semblé, dans ces méningites de haute gravité, donner un résultat favorable. Cependant, il ne faut pas oublier que ce médicament est le dernier paru dans l'arsenal de la chimiothérapie, par suite il bénéficie d'une période d'intérêt plus intense. Néanmoins, les observations rapportées incitent à l'étude de ce produit, et notamment à la recherche de leur pénétration dans les espaces sous-arachnoïdiens et à la question fort intéressante de leur association avec le sérum spécifique, antistreptococcique de Vincent.

III. — Le colorant azoïque ne présente aucune contre-indication.

IV. — L'administration du « chlorhydrate sulfamido-chryzoïdine » par voie buccale doit être préférée aux voies intra-veineuse et sous-cutanée à cause de son peu de solubilité. La dose est de 8 comprimés à 0 gr. 25 par jour pour un enfant âgé de 7-9 ans.

V. — La précocité du traitement paraît une condition indispensable à son efficacité.

VI. — Le temps nous séparant de l'apparition du « colorant azoïque » est court, pour nous permettre d'affirmer qu'il est le médicament spécifique, tant recherché par les divers auteurs, des méningites otogènes à streptocoques. Mais nos observations encourageantes nous permettent d'attendre que, dans l'avenir, le nombre croissant de guérisons obtenues, ainsi que les nouvelles recherches biologiques, affirment « le dérivé azoïque » comme la médication spécifique des méningites otogènes à streptocoques.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

Vu : *Le Doyen*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*
LEMAITRE.

BIBLIOGRAPHIE

ABOULKER. — *Presse médicale*, 1933.

BIRKHOLTZ. — *Archive. Ohrenheit*, t. CIX, 1930.

CAMELOT et LEDIEU. — Traitement des méningites purulentes. *Journal des sciences médicales de Lille*, janvier 1933.

CAUSSÉ. — *Annales d'Oto-laryngologie*, août 1933.

CAUBET. — Thèse de Bordeaux, 1926.

DEUCH (New-York). — Rapport au Congrès international de Budapest, 1908.

DEHAYES. — Thèse de Paris, 1907.

EIGLER et W. GEILSLER. — Über schoere schadigungen Nach endolumbalen Trypaflavingaben bei eitziger rhinogener und otogener Menengitis mit einigen tierexperimentallen mitersuchungen. *Arch. f. Ohren Nasen und Kehlkopfh Uchlhopf* h. 134 : 201-216, 1933.

CARLOS FRANCA. — Traitement chimique des ménigites. *Société de Biologie*, 1917.

- SIMON FLEXNER. — *Journal of Experimental medicin.*
- FLEICHMANN. — Séro et chimiothérapie des méningites.
Klinische Wochenschrift, 28 janvier 1922.
- GUNS et DEMANDEZ. — La méningite otogène. *Bulletin de la Société de Laryngologie*, 1925.
- GASTON. — Thèse de Paris, 1935.
- HUGUENIN. — Thèse de Paris, 1935.
- JOHNY, HIL et SCOTT. — Rapport de deux cas de guérison par le mercurochrome 220 sol. *Archives Oto-laryngologie*, juin 1924. *Annales des O. R. L.*, 1933.
- KOLMER. — The laryngoscope, 1932, n° 1. *Archive of of Surgery*, mai 1925.
- LANOS. — Méningite otogène. *Gazette des Hôpitaux*, 1924.
- LINCK. — Traitement des méningites suppurées en O. R. L. *Zeitschrift Hals-Nasen und Ohrenh.*, XII, 1925.
- PAUL LAURENS. — Congrès de la Société française d'O. R. L., 1908.
- LEVADITI et VAISMAN. — L'action préventive du chlorhydrate de 4 sulfamido 2, 4 diamino-asobenzène dans l'infection streptococcique exp. de la souris. *Société de Biologie*, n° 9, 1936.

JEAN LACAILLE. — Contribution à l'étude de la chimiothérapie des streptococcies. Thèse de Lyon, 1936.

MALOENS. — Méningites otogènes. *Revue de Laryngologie*, 1925.

MOULONGUET. — Rapport du XLVIII^e Congrès français d'O. R. L., 1935.

PARROCEL. — Thèse de Paris, 1923.

PERNOD. — Thèse de Lyon, 1909.

RÔYAT. — Thèse de Paris, 1905.

L. T. ROYSTER. — Rapport of a case of streptococcie meningitis treated with of gentian violet. *An. Y. dis. Child Chicago*, 1924, XXVIII, 34-37.

G. SPIESS. — Beitrag. am Behandlung des postoperativen Meningitis mit Trypaflavin. *Berl. Klin. Wochenschrift*. 1920, LVII, 549.

SCHNITZER. — Rapport de la Société allemande d'O. R. L. Munich, 1925.

BELL TAWSE. — Streptoccel otitie Menengitis. *The of Laryngologie and otology*, juillet 1931.

C. L. TRUB. — Trypaflavin in der Behandlung der postoperativen eitrigen Meningitis. *Arch. f. Chren. Nasen und Kehlkopfh. Leopz.* 1924-25, CXII, 151.

